MODELO DE BULA

Esta bula é continuamente atualizada. Favor proceder a sua leitura antes de utilizar o medicamento.

LANTUS®
insulina glargina 100 UI/mL

sanofi aventis

FORMAS FARMACÊUTICAS E APRESENTAÇÕES

Solução Injetável

- LANTUS refil

Embalagem com 1 refil contendo 3 mL de solução injetável para utilização com caneta compatível para aplicação de insulina.

- LANTUS frasco-ampola

Embalagem com 1 frasco-ampola contendo 10 mL.

USO SUBCUTÂNEO. USO ADULTO E PEDIÁTRICO (a partir de 6 anos).

Composição para os refis com 3mL:
Cada mL de LANTUS contém:
insulina glargina (correspondente a 100 UI de insulina humana)..................................3,6378 mg
excipientes q.s.p..1 mL
(metacresol, glicerol, ácido clorídrico, hidróxido de sódio, cloreto de zinco e água para injeção)

Composição para os frascos-ampola com 10 mL:
Cada mL de LANTUS contém:
insulina glargina (correspondente a 100 UI de insulina humana)..................................3,6378 mg
excipientes q.s.p..1 mL
(metacresol, polissorbato 20, cloreto de zinco, glicerol, hidróxido de sódio, ácido clorídrico e água para injeção)

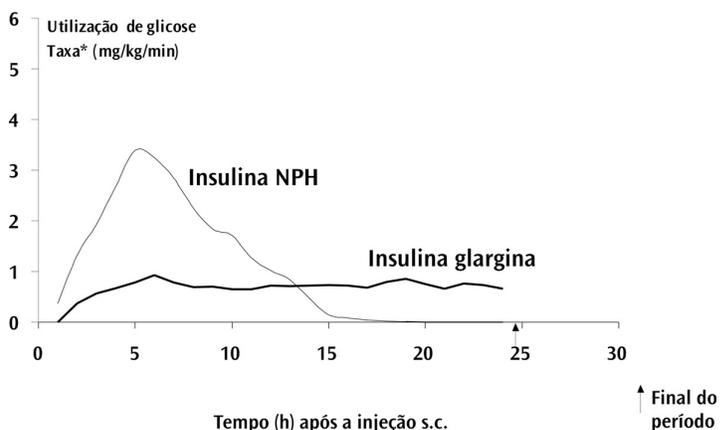
INFORMAÇÕES AO PACIENTE

COMO ESTE MEDICAMENTO FUNCIONA?

LANTUS é um antidiabético que contém insulina glargina, que é insulina humana análoga de longa duração, produzida a partir da tecnologia de DNA-recombinante.

Em estudos de *clamp* euglicêmico em indivíduos sadios ou em pacientes com diabetes tipo 1, o início da ação da insulina glargina administrada via subcutânea foi mais lento do que com a insulina humana NPH; e seu efeito foi suave e sem pico, com duração prolongada.

O gráfico a seguir demonstra os resultados de um estudo farmacodinâmico em pacientes. O tempo médio entre a injeção do fármaco e o final do seu efeito farmacológico foi de 14,5 horas para a insulina NPH, enquanto que o tempo médio para a insulina glargina foi de 24 horas (a maioria dos pacientes sob insulina glargina continuava mostrando resposta no final do período de observação, indicando duração de ação mais prolongada).

Figura 1. Perfil de atividades em pacientes com diabetes Tipo I

* Determinada como quantidade de glicose infusionada para manter os níveis plasmáticos de glicose constantes.

A ação prolongada da insulina glargina é diretamente relacionada à sua menor taxa de absorção, o que permite uma única administração diária. O tempo de ação da insulina e seus análogos tais como insulina glargina pode variar consideravelmente em indivíduos diferentes ou no mesmo indivíduo, porém devido à ausência de um pico, há menor variabilidade com insulina glargina do que com insulina NPH.

Estudos de *clamp* euglicêmico, com voluntários sadios, mostraram menor variabilidade entre indivíduos (dia a dia) no perfil farmacodinâmico para insulina glargina quando comparado à insulina humana ultralenta.

POR QUE ESTE MEDICAMENTO FOI INDICADO?
LANTUS é indicada para o tratamento de *diabetes mellitus* tipo 2 em adultos e também é indicada para o tratamento de *diabetes mellitus* tipo 1 em adultos e em crianças com 6 anos de idade ou mais que necessitam de insulina basal (longa duração) para o controle da hiperglicemia.

QUANDO NÃO DEVO USAR ESTE MEDICAMENTO?
LANTUS é contraindicada para pacientes com alergia à insulina glargina ou a qualquer um dos componentes da fórmula.

Este medicamento é contraindicado na faixa etária abaixo de 6 anos de idade.

ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

Geral
O tratamento com insulina geralmente requer habilidades apropriadas para o autocontrole do diabetes, incluindo monitorização da glicemia, técnicas de injeção adequadas, medidas para o reconhecimento e controle de hipoglicemia ou hiperglicemia (aumentos ou reduções nos níveis glicêmicos). Adicionalmente, os pacientes devem aprender como lidar com situações especiais como administração de doses de insulina inadvertidamente aumentadas, doses inadequadas ou esquecidas, ingestão inadequada de alimentos ou perda de refeições. O grau de participação do paciente no próprio controle do diabetes é variável e é geralmente determinado pelo médico.

O tratamento com insulina requer constante vigilância para a possibilidade de hiper e hipoglicemia. Os pacientes e seus familiares devem saber quais passos devem tomar se ocorrer ou houver suspeita de hiperglicemia ou hipoglicemia (aumento ou diminuição nos níveis glicêmicos) e devem saber quando informar o médico.

Na ocorrência de controle de glicemia insuficiente ou tendência de ocorrência de episódios hipo ou hiperglicêmicos, outros fatores como a aderência do paciente ao tratamento prescrito, a

escolha do local de injeção ou técnicas inadequadas, o manuseio de aparelhagem para injeção e todos os outros fatores relevantes devem ser revistos antes de considerar um ajuste de dose.

Verifique sempre o prazo de validade na embalagem do produto e confira o nome para não haver enganos. Não utilize LANTUS caso haja sinais de violação ou danificações da embalagem.
O prazo de validade da solução injetável após a abertura do frasco-ampola ou do refil é de 4 semanas.

Hipoglicemia (diminuição de glicose no sangue)
O tempo para a ocorrência da hipoglicemia depende do perfil de ação das insulinas usadas e pode, portanto, alterar quando o tratamento é substituído.

Assim como com todas as insulinas, deve ser exercido cuidado particular e monitoração intensificada da glicemia é aconselhável, em pacientes nos quais sequelas de episódios hipoglicêmicos podem ser de particular relevância clínica. Por exemplo, podem ser pacientes com estenoses significativas das artérias coronárias ou das veias sanguíneas que suprem o cérebro (risco de complicações cardíacas ou cerebrais da hipoglicemia), bem como pacientes com retinopatia proliferativa, particularmente quando não tratados com fotocoagulação (risco de cegueira transitória após hipoglicemia).

Em um estudo clínico, sintomas de hipoglicemia ou respostas hormonais contrarregulatórias foram similares após administração intravenosa de insulina glargina e insulina humana tanto em voluntários sadios quanto em pacientes com diabetes tipo 1. Contudo, sob certas circunstâncias, assim como com todas as insulinas, os sintomas iniciais que indicam o início da hipoglicemia ("sintomas de aviso") podem se alterar, ser menos pronunciados ou ausentes, por exemplo nas seguintes situações: controle glicêmico acentuadamente melhor, hipoglicemia de desenvolvimento gradual, idade avançada, na presença de neuropatia autonômica, em pacientes com história longa de diabetes, em pacientes com doenças psiquiátricas ou que estejam sob uso concomitante de outros medicamentos (vide Interações Medicamentosas). Nestas circunstâncias, a hipoglicemia grave (ou mesmo a perda de consciência) pode desenvolver-se sem que o paciente perceba.

O efeito prolongado da insulina glargina subcutânea pode atrasar a recuperação de hipoglicemia. Se valores normais ou diminuídos de hemoglobina glicosilada forem notados, a possibilidade de episódios de hipoglicemia periódicos ou desconhecidos (especialmente noturnos) devem ser considerados.

A aderência do paciente com a dose prescrita e restrições na dieta, o procedimento correto para a administração da insulina e o reconhecimento dos sintomas da hipoglicemia são essenciais na redução do risco de hipoglicemia. A presença de fatores que aumentam a susceptibilidade à hipoglicemia requer monitoração particularmente cuidadosa e pode necessitar ajuste da dose. Estes incluem:

- alteração da área da injeção;
- aumento na sensibilidade à insulina (por exemplo: remoção dos fatores de stress);
- atividade física aumentada ou prolongada ou falta de hábito no exercício físico;
- doenças intercorrentes (por exemplo: vômito ou diarreia);
- ingestão inadequada de alimentos;
- consumo de álcool;
- certos distúrbios endócrinos não compensados;
- uso concomitante de outros medicamentos (vide Interações Medicamentosas).

Hipoglicemia pode ser corrigida geralmente pela ingestão imediata de carboidrato. Pelo fato da ação corretiva inicial ter que ser tomada imediatamente, os pacientes devem transportar consigo pelo menos 20 g de carboidrato durante todo o tempo, bem como alguma informação que os identifique como diabéticos.

Doenças intercorrentes
O médico deve ser informado caso ocorram doenças intercorrentes, uma vez que a situação necessita da intensificação da monitoração metabólica. Em muitos casos, testes de urina para cetonas são indicados e frequentemente é necessário ajuste de dose da insulina. A necessidade de insulina é frequentemente aumentada. Em pacientes com diabetes tipo 1, o suprimento de carboidrato deve ser mantido mesmo se os pacientes forem capazes de comer ou beber apenas um pouco ou nenhum alimento, ou estiverem vomitando, etc; em pacientes com diabetes do tipo 1 a insulina não deve nunca ser omitida completamente.

Cuidados na direção de veículos ou realização de outras tarefas que exijam atenção
Como resultado de, por exemplo, hipoglicemia, hiperglicemia ou visão prejudicada (vide Reações Adversas), a habilidade de concentração e reação pode ser afetada, possivelmente constituindo risco em situações onde estas habilidades são de particular importância (por exemplo: dirigir veículos ou operar máquinas).

Contatar o médico sobre a prudência de dirigir se apresentar:
- episódios hipoglicêmicos frequentes;
- redução ou ausência de sinais de advertência de hipoglicemia.

Os pacientes devem ser aconselhados a tomarem precauções para evitarem hipoglicemia enquanto dirigem. Isso é particularmente importante naqueles que reduziram ou que não conhecem os "sintomas de aviso" de hipoglicemia ou que têm episódios frequentes de hipoglicemia. A prudência no dirigir deve ser considerada nessas circunstâncias.

Precauções ao viajar
Antes de viajar, consultar o médico para se informar sobre:
- a disponibilidade da insulina no local de destino;
- o suprimento de insulina, seringas, etc;
- a correta armazenagem da insulina durante a viagem;
- o ajuste das refeições e a administração de insulina durante a viagem;
- a possibilidade da alteração dos efeitos em diferentes tipos de zonas climáticas;
- a possibilidade de novos riscos à saúde nas cidades que serão visitadas.

Risco de uso por via de administração não recomendada
Não há estudos dos efeitos da LANTUS administrada por vias não recomendadas. Portanto, por segurança e para garantir a eficácia deste medicamento, a administração deve ser somente por via subcutânea, conforme recomendado pelo médico. Não deve ser administrado por via intravenosa (na veia).

Gravidez
Pode haver necessidade de alteração da dosagem da insulina durante a gravidez ou após o nascimento. Cuidados especiais no controle do diabetes e prevenção da hipoglicemia são importantes para a saúde do bebê.

Não há nenhum estudo clínico bem controlado com o uso de insulina glargina em mulheres grávidas. Um número limitado de gestantes expostas ao produto, determinado por dados de Farmacovigilância no pós marketing, indicam que não há efeitos da insulina glargina em gestantes ou na saúde de fetos ou recém-nascidos. Não há nenhum outro dado epidemiológico relevante disponível até o momento. Estudos em animais, com doses de até 6 - 40 vezes a dose humana, não indicam efeitos prejudiciais diretos na gravidez.

Mulheres com diabetes pré-existente ou gestacional devem manter um bom controle metabólico durante a gravidez. Nos três primeiros meses, as necessidades de insulina podem diminuir e geralmente aumentam durante o segundo e terceiro trimestres. Imediatamente após o parto, as necessidades de insulina diminuem rapidamente (aumento do risco de hipoglicemia). Portanto, monitoração cuidadosa da glicemia é essencial nessas pacientes. Caso você esteja grávida ou planejando engravidar, informe o seu médico.

Este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas sem orientação médica.

Amamentação
Ajustes das doses de insulina e dieta podem ser necessários em mulheres que estão amamentando.

Pacientes idosos
Recomenda-se que as doses iniciais, os aumentos de dose e doses de manutenção sejam conservados para se evitar as reações hipoglicêmicas. Pode ser difícil reconhecer a hipoglicemia em idosos.

Crianças
LANTUS pode ser administrada em crianças com 6 anos de idade ou mais.
O perfil de segurança para pacientes ≤18 anos é semelhante ao perfil de segurança para pacientes maiores de 18 anos.
Não há dados clínicos de segurança disponíveis em pacientes com idade abaixo de 6 anos.

Restrições a grupos de risco

Insuficiência dos rins
Em pacientes com insuficiência dos rins, as necessidades de insulina podem ser menores devido ao metabolismo de insulina reduzido. Em idosos, a deterioração progressiva da função dos rins pode levar a uma redução estável das necessidades de insulina.

Insuficiência do fígado
Em pacientes com insuficiência grave do fígado, as necessidades de insulina podem ser menores devido à capacidade reduzida para gliconeogênese e ao metabolismo de insulina reduzido.

INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS
Várias substâncias afetam o metabolismo da glicose e podem requerer ajuste da dose de insulina e particularmente monitorização cuidadosa.

Um aumento no efeito de redução de glicemia e na susceptibilidade à hipoglicemia pode ocorrer no uso concomitante de, por exemplo: antidiabéticos orais, inibidores da ECA, salicilatos, disopiramida; fibratos; fluoxetina, inibidores da MAO; pentoxifilina; propoxifeno; antibióticos sulfonamídicos.

Uma diminuição no efeito de redução de glicemia pode ocorrer com o uso concomitante de corticosteroides, danazol, diazóxido, diuréticos, agentes simpatomiméticos (como epinefrina, salbutamol, terbutalina), glucagon, isoniazida, derivados da fenotiazina, somatropina, hormônios da tireoide, estrógenos e progestágenos (por exemplo: em contraceptivos orais), inibidores da protease e medicações antipsicóticas atípicas (por exemplo, olanzapina e clozapina).

Os beta-bloqueadores, clonidina, sais de lítio e álcool podem tanto potencializar ou diminuir o efeito de redução da glicemia da insulina. A pentamidina pode causar hipoglicemia, que pode algumas vezes ser seguida por hiperglicemia.

Além disso, sob a influência de medicamentos simpatolíticos como, por exemplo, beta-bloqueadores, clonidina, guanetidina e reserpina, os sinais de contrarregulação adrenérgica podem ficar reduzidos ou ausentes.

Interferência em exames laboratoriais
Não há dados disponíveis até o momento sobre a interferência da insulina glargina em exames laboratoriais.

INFORME AO MÉDICO O APARECIMENTO DE REAÇÕES INDESEJÁVEIS.

INFORME AO SEU MÉDICO SE VOCÊ ESTÁ FAZENDO USO DE ALGUM OUTRO MEDICAMENTO.

NÃO USE MEDICAMENTO SEM O CONHECIMENTO DO SEU MÉDICO, PODE SER PERIGOSO PARA A SUA SAÚDE.

COMO DEVO USAR ESTE MEDICAMENTO?

Aspecto físico e características organolépticas
Líquido límpido, incolor a quase incolor.

Como usar o medicamento
LANTUS é administrada por injeção tecidual subcutânea. Não deve ser administrado intravenosamente. Dentro de uma determinada área de injeção (abdome, coxa ou deltoide), deve ser escolhido um diferente local para cada injeção. A absorção de insulina glargina não é diferente entre as áreas de injeção subcutânea do abdome, coxa ou deltoide. Assim como para todas as insulinas, a taxa de absorção e consequentemente o início e duração da ação podem ser afetados por exercício e outras variáveis.

A prolongada duração de ação da insulina glargina é dependente da injeção no espaço subcutâneo. A administração intravenosa da dose subcutânea usual pode resultar em hipoglicemia grave.

- **Instruções para uso dos frascos-ampola da LANTUS**

Inspecionar cada frasco antes do uso. Somente utilizar se a solução estiver clara, incolor, sem a presença de partículas visíveis e se estiver com a consistência de água. Por não ser suspensão, não é necessária a ressuspensão antes do uso. As seringas não devem conter quaisquer outros medicamentos ou vestígios de outros medicamentos (por exemplo, traços de heparina).

LANTUS não deve ser misturada ou diluída com qualquer outra insulina, pois existe risco de alterar o perfil de tempo/ação da LANTUS ou causar a sua precipitação.

Recomenda-se anotar a data do primeiro uso da solução injetável do frasco-ampola no rótulo do mesmo, onde aparece uma linha tracejada. O prazo de validade da solução injetável após o primeiro uso é de 28 dias para frascos-ampolas com 10 mL.

- **Instruções para uso dos refis da LANTUS**

LANTUS em refil para utilização com caneta compatível para aplicação de insulina deve ser utilizada no mecanismo de injeção da caneta. O usuário deve saber operar o mecanismo corretamente e ter conhecimento dos possíveis problemas e medidas corretivas a tomar (ler o manual de instruções ao adquirir a caneta). Se você tiver dúvidas relacionadas à caneta e sua utilização, entre em contato com o Serviço de Atendimento ao Consumidor da sanofi-aventis.

LANTUS em refil para utilização com caneta compatível para aplicação de insulina é administrada por injeção tecidual subcutânea. Não deve ser administrado intravenosamente. Dentro de uma determinada área de injeção (abdome, coxa ou deltoide), deve ser escolhido um local diferente para cada injeção. A absorção de insulina glargina não é diferente entre as áreas de injeção subcutânea do abdome, coxa ou deltoide. Assim como para todas as insulinas, a taxa de absorção e consequentemente o início e duração da ação podem ser afetados por exercício e outras variáveis.

A prolongada duração de ação da insulina glargina é dependente da injeção no espaço subcutâneo. A injeção intravenosa da dose subcutânea usual pode resultar em hipoglicemia grave.

Inspecionar cada refil antes do uso. Somente utilizar se a solução estiver clara, incolor, sem a presença de partículas visíveis e se estiver com o aspecto de água. Como LANTUS em refil para utilização com caneta compatível para aplicação de insulina não é uma suspensão, não é necessária a ressuspensão antes do uso.

Antes de inserir na caneta, manter o refil da LANTUS em temperatura ambiente durante 1 a 2 horas. Siga cuidadosamente as instruções contidas no manual de instruções da caneta.

LANTUS não deve ser misturada ou diluída com qualquer outra insulina, pois existe risco de alterar o perfil de tempo/ação da LANTUS ou causar a sua precipitação. Não encher os refis vazios.

Em casos de mau funcionamento da caneta, você pode transferir a insulina do refil para uma seringa (adequada para uma insulina de 100 UI/mL) e utilizá-la para injeção. As seringas não devem conter quaisquer outros medicamentos ou vestígios de outros medicamentos.

Após a inserção de um novo refil, verificar se a caneta compatível para aplicação de insulina está funcionando corretamente antes de injetar a primeira dose. Veja o manual de instruções da caneta para maiores detalhes.

O prazo de validade após o primeiro uso do refil é de 28 dias.

NÃO USE QUALQUER OUTRO TIPO DE INSULINA SEM A ORIENTAÇÃO MÉDICA.

POSOLOGIA

LANTUS deve ser administrada pela via subcutânea.
Insulina glargina é uma nova insulina humana recombinante análoga, equipotente à insulina humana.

Devido ao perfil de redução de glicose sem pico com duração de ação prolongada da LANTUS, a dose é administrada por via subcutânea uma vez ao dia. Pode ser administrada a qualquer hora do dia, entretanto, no mesmo horário todos os dias. Os níveis desejados de glicemia, bem como as doses e intervalos das medicações antidiabéticas devem ser determinados e ajustados individualmente.

Os ajustes na dose podem também ser necessários, por exemplo, se houver alterações de peso, estilo de vida, planejamento da dose de insulina dos pacientes, ou outras circunstâncias que possam promover aumento na susceptibilidade à hipoglicemia ou hiperglicemia (vide Advertências e Precauções). Qualquer alteração de dose deve ser feita somente sob supervisão médica.

Em regimes de injeção basal em bolus, geralmente 40 - 60% da dose diária é administrada como insulina glargina para cobrir os requerimentos de insulina basal. Em um estudo clínico com pacientes diabéticos tipo 2, sob tratamento com antidiabético oral, foi iniciada terapia com dose de 10 UI de insulina glargina, 1 vez ao dia, e subsequentemente o tratamento foi ajustado individualmente.

LANTUS não é a insulina de escolha para o tratamento de cetoacidose diabética. Insulina intravenosa de curta duração deve ser o tratamento preferido.

Quando ocorrer a alteração de um tratamento com insulina intermediária ou uma insulina de longa-duração para um tratamento com LANTUS, pode ser necessário ajuste na quantidade e intervalo da insulina de curta duração ou da insulina análoga de ação rápida ou da dose de qualquer antidiabético oral.

Nos estudos clínicos realizados quando os pacientes foram transferidos de insulina NPH uma vez ao dia ou insulina ultralenta para LANTUS administrada uma vez ao dia, a dose inicial utilizada foi geralmente inalterada (por exemplo: quantidade de unidades internacionais, UI, de LANTUS por dia foi igual às UI de insulina NPH). Para aqueles que foram transferidos de insulina NPH duas vezes ao dia para LANTUS uma vez ao dia, a dose inicial (UI) foi geralmente reduzida em aproximadamente 20% (comparada com a dose total diária em UI de insulina NPH) e então ajustada com base na resposta do paciente, de forma a reduzir o risco de hipoglicemia.

Um programa de monitorização metabólica cuidadosa sob supervisão médica é recomendado durante a transferência nas semanas iniciais posteriores. Assim como com todas as insulinas análogas, isso é particularmente verdadeiro para pacientes que, devido aos anticorpos à insulina humana, necessitam de altas doses de insulina e podem apresentar uma resposta acentuadamente melhor com insulina glargina.

Um controle metabólico melhor pode resultar em aumento da sensibilidade à insulina (necessidades reduzidas de insulina) podendo ser necessário posterior ajuste das doses da LANTUS e outras insulinas ou antidiabéticos orais.

A monitorização da glicemia é recomendada para todos os pacientes com diabetes.

Uso pediátrico: LANTUS pode ser administrada em crianças com 6 anos de idade ou mais.
O perfil de segurança para pacientes ≤18 anos é semelhante ao perfil de segurança para pacientes maiores de 18 anos.
Não há dados clínicos de segurança disponíveis em pacientes com idade abaixo de 6 anos de idade.

Uso em idosos: recomenda-se que as doses iniciais, os aumentos de dose e doses de manutenção sejam conservados para se evitar as reações hipoglicêmicas. Pode ser difícil reconhecer a hipoglicemia em idosos.

Conduta necessária caso haja esquecimento de administração
Questionar o médico sobre qual procedimento adotar caso tenha sido administrada uma quantidade maior ou menor da LANTUS em relação à dose prescrita ou caso tenha sido esquecida uma administração.
- Caso tenha sido administrada uma dose muito alta da LANTUS, poderá ocorrer hipoglicemia (diminuição de glicose no sangue). Checar a glicose no sangue frequentemente. Em geral, para evitar hipoglicemia deve-se ingerir uma quantidade maior de alimentos e monitorar o nível de glicose no sangue.
- Caso tenha sido esquecida a administração de uma dose da LANTUS ou caso tenha sido administrada uma dose muito baixa da LANTUS, o nível de glicose no sangue pode se elevar demasiadamente. Checar o nível de glicose no sangue frequentemente.

SIGA A ORIENTAÇÃO DE SEU MÉDICO, RESPEITANDO SEMPRE OS HORÁRIOS, AS DOSES E A DURAÇÃO DO TRATAMENTO.

NÃO INTERROMPA O TRATAMENTO SEM O CONHECIMENTO DO SEU MÉDICO.

NÃO USE O MEDICAMENTO COM O PRAZO DE VALIDADE VENCIDO. ANTES DE USAR OBSERVE O ASPECTO DO MEDICAMENTO.

QUAIS AS REAÇÕES ADVERSAS QUE ESTE MEDICAMENTO PODE CAUSAR?

Hipoglicemia
Pode ocorrer hipoglicemia (em geral a reação adversa mais frequente da terapia com insulina), caso a dose de insulina seja muito alta em relação às necessidades de insulina. Assim como com todas as insulinas, ataques hipoglicêmicos graves, especialmente se recorrentes, podem levar a distúrbios neurológicos. Episódios hipoglicêmicos graves ou prolongados podem ser de risco à vida. Em muitos pacientes, os sinais e sintomas de neuroglicopenia são precedidos por sinais de contrarregulação adrenérgica. Geralmente, quanto mais rápido e maior o declínio na glicemia, mais acentuados são os fenômenos de contrarregulação e os seus sintomas.

Visão
Uma alteração acentuada nos níveis glicêmicos pode causar distúrbios visuais temporários, devido à alteração temporária na turgidez e índice de refração das lentes. O controle glicêmico melhorado a longo prazo diminui o risco de progressão de retinopatia diabética. Contudo, como com todos os tratamentos com insulina, a terapia intensificada com insulina com melhora repentina nos níveis de glicemia pode estar associada com a piora temporária da retinopatia diabética. Em pacientes com retinopatia proliferativa, particularmente se não forem tratados com fotocoagulação, episódios hipoglicêmicos graves podem causar perda transitória da visão.

Lipodistrofia
Assim como com todas as terapias com insulina, pode ocorrer lipodistrofia no local da injeção e retardo da absorção da insulina. Em estudos clínicos, em tratamentos que incluíam insulina

glargina, foi observada lipo-hipertrofia em 1 a 2% dos pacientes, enquanto que lipoatrofia era incomum. A rotação contínua do local de injeção dentro de determinada área pode ajudar a reduzir ou evitar essas reações.

Local da injeção e reações alérgicas
Em estudos clínicos usando tratamentos que incluíam insulina glargina, reações no local das injeções foram observadas em 3 a 4% dos pacientes. Assim como com qualquer terapia com insulina, tais reações incluem rubor, dor, coceira, urticária, inchaço, inflamação. A maioria das pequenas reações geralmente é resolvida em poucos dias ou poucas semanas.

Reações alérgicas do tipo imediata são raras. Tais reações à insulina (incluindo insulina glargina) ou aos excipientes podem, por exemplo, ser associadas com reações cutâneas generalizadas, angioedema, broncospasmo, hipotensão e choque, podendo ser de risco à vida.

Outras reações
A administração de insulina pode causar a formação de anticorpos. Em estudos clínicos, os anticorpos que têm reação cruzada com insulina humana e insulina glargina foram observados tanto nos grupos de tratamento com NPH quanto nos grupos com insulina glargina, com incidências similares. Em casos raros, a presença de tais anticorpos pode necessitar ajuste de dose da insulina para corrigir a tendência à hiperglicemia ou hipoglicemia. Raramente, a insulina pode causar retenção de sódio e edema (acúmulo de líquido), particularmente após melhora significativa do controle metabólico em associação com a terapia intensificada por insulina.

Misturas acidentais entre insulina glargina e outras insulinas, particularmente insulinas de ação curta, foram relatadas. De modo a evitar erros de medicação entre insulina glargina e outras insulinas você deve sempre verificar o rótulo da insulina antes de cada injeção.

Fale com o seu médico se você observar qualquer uma das reações adversas listadas nesta bula ou quaisquer outros efeitos indesejados ou inesperados. Caso ocorram reações inesperadas ou graves, informe o seu médico imediatamente.

O QUE FAZER SE ALGUÉM USAR UMA GRANDE QUANTIDADE DESTE MEDICAMENTO DE UMA SÓ VEZ?

Em caso de superdose acidental, procure imediatamente atendimento médico de emergência.

Sintomas
A superdose com insulina, relacionada com a ingestão de alimentos, consumo de energia ou ambos, pode levar à hipoglicemia grave e algumas vezes prolongada e apresentar risco de vida.

Tratamento
Episódios leves de hipoglicemia podem geralmente ser tratados com carboidratos por via oral. Os ajustes da dose, padrões de alimentação ou atividade física podem ser necessários. Episódios mais graves culminando em coma, convulsões ou danos neurológicos podem ser tratados com glucagon (intramuscular ou subcutâneo) ou solução de glicose intravenosa concentrada. A ingestão sustentada de carboidrato e observação podem ser necessárias devido à possibilidade de recorrência de hipoglicemia após aparente recuperação clínica.

ONDE E COMO DEVO GUARDAR ESTE MEDICAMENTO?
Conservar o produto em sua embalagem original, armazenado em temperatura entre 2 e 8°C e protegido da luz. **Não congelar** e descartar caso o produto tenha sido congelado. Evitar o contato direto do produto com o compartimento do congelador ou pacotes congelados.

- **Frascos-ampola/ Refis abertos (em uso)**

Não congelar e descartar caso o produto tenha sido congelado.

Os frascos-ampola com 10 mL ou refis de 3 mL, quando refrigerados ou não, devem ser descartados após 28 dias a partir do primeiro uso.
Caso a refrigeração não seja possível, o frasco-ampola de 10 mL ou o refil em uso podem ser mantidos sem refrigeração por até 28 dias, protegidos do calor e luz diretos, em temperatura abaixo de 30ºC. O produto não refrigerado (frasco ampola de 10 mL ou refis de 3 mL), em uso ou não, deve ser descartado após o período de 28 dias. Se o refil estiver em uso na caneta, **não** armazená-lo na geladeira.

Antes de inserir na caneta, manter o refil à temperatura ambiente por 1 a 2 horas.

TODO MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DO ALCANCE DAS CRIANÇAS.

INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE

CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

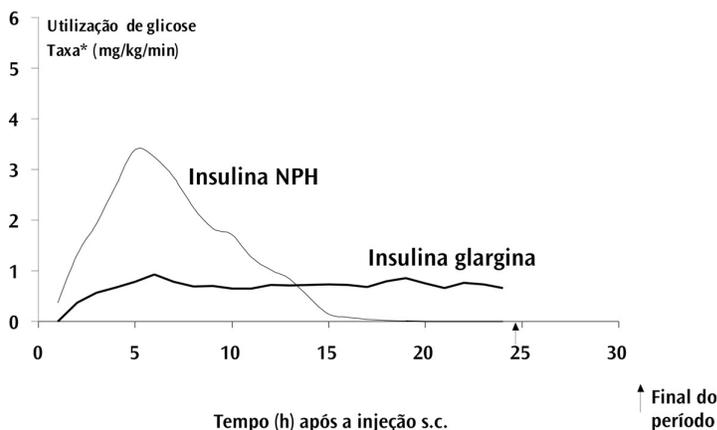
Propriedades farmacodinâmicas

LANTUS é um antidiabético que contém insulina glargina. A insulina glargina é uma insulina humana análoga produzida por tecnologia de DNA-recombinante, utilizando *Escherichia coli* (cepa K12) como organismo produtor. LANTUS é uma insulina humana análoga desenhada para ter baixa solubilidade em pH neutro. Em pH 4 [como na solução injetável de LANTUS], é completamente solúvel. Após ser injetada no tecido subcutâneo, a solução ácida é neutralizada, levando a formação de micro-precipitados do qual pequenas quantidades de insulina glargina são liberadas continuamente, levando a um perfil de concentração / tempo previsível, sem pico e suave, com duração de ação prolongada, que suporta a administração uma vez ao dia.

A atividade fundamental da insulina, incluindo insulina glargina, é a regulação do metabolismo da glicose. A insulina e seus análogos diminuem os níveis glicêmicos estimulando a captação da glicose periférica, especialmente pelo músculo esquelético e tecido adiposo, e pela inibição da produção da glicose hepática. Insulina inibe a lipólise no adipócito, inibe a proteólise e aumenta a síntese proteica.

Em estudos clínicos farmacológicos, os usos intravenosos de insulina glargina e insulina humana demonstraram ser equipotentes quando realizados nas mesmas doses.

Em estudos de *clamp* euglicêmico em indivíduos sadios ou em pacientes com diabetes tipo 1, o início da ação da insulina glargina administrada via subcutânea foi mais lento do que com a insulina humana NPH; e seu efeito foi suave e sem pico, com duração prolongada.
O gráfico a seguir demonstra os resultados de um estudo farmacodinâmico em pacientes. O tempo médio entre a injeção da droga e o final do seu efeito farmacológico foi de 14,5 horas para a insulina NPH, enquanto que o tempo médio para a insulina glargina foi de 24 horas (a maioria dos pacientes sob insulina glargina continuava mostrando resposta no final do período de observação, indicando duração de ação mais prolongada).

Figura 1. Perfil de atividades em pacientes com diabetes Tipo I

* Determinada como quantidade de glicose infusionada para manter os níveis plasmáticos de glicose constantes.

A duração de ação prolongada da insulina glargina é diretamente relacionada à sua menor taxa de absorção, o que permite uma única administração diária. O tempo de ação da insulina e seus análogos tais como insulina glargina pode variar consideravelmente em indivíduos diferentes ou no mesmo indivíduo, porém devido a ausência de um pico, há menor variabilidade com insulina glargina do que com insulina NPH.

Estudos de *clamp* euglicêmico, em voluntários sadios, mostraram menor variabilidade intraindividual (dia a dia) no perfil farmacodinâmico para insulina glargina quando comparado à insulina humana ultralenta.

Propriedades farmacocinéticas
Após a injeção subcutânea de insulina glargina em indivíduos sadios e em pacientes diabéticos, as concentrações séricas de insulina indicaram uma absorção mais lenta e bem mais prolongada e ausência de um pico quando comparada com a insulina humana NPH. As concentrações foram, portanto, consistentes com o perfil de tempo da atividade farmacodinâmica da insulina glargina. Após a injeção subcutânea de 0,3 UI/kg de insulina glargina em pacientes diabéticos, um perfil concentração / tempo uniforme foi demonstrado; isso também é refletido no amplo intervalo de valores de Tmáx (entre 1,5 e 22,5 horas) comparado ao da NPH (2,5 a 10 horas). Quando administrada intravenosamente, os perfis de concentração e a meia-vida aparente de eliminação da insulina glargina e da insulina humana foram comparáveis.

Não foram observadas diferenças significativas nos níveis séricos de insulina após a administração da insulina glargina no abdome, músculo deltoide ou na coxa. A insulina glargina possui menor variabilidade intra e inter indivíduo em seu perfil farmacocinético e farmacodinâmico quando comparada com a insulina humana ultralenta. Um estudo sobre a degradação de insulina glargina em homens indicaram que, no depósito subcutâneo, a insulina glargina é parcialmente metabolizada no carboxil terminal da cadeia B sob formação dos metabólitos ativos M1 (21A-gly-insulina) e M2 (21A-gly-des-30B-Thr-insulina). Assim como no tecido subcutâneo, insulina glargina não alterada e produtos de degradação estão presentes no plasma.

Idade e sexo: não existem informações sobre o efeito da idade e do sexo sobre o perfil farmacocinético da insulina glargina. No entanto, em vários estudos clínicos, as análises dos subgrupos baseadas na idade e sexo não indicaram qualquer diferença na segurança e eficácia nos pacientes tratados com insulina glargina quando comparados à população total do estudo. O mesmo ocorre em pacientes tratados com insulina NPH.

Fumantes: em estudos clínicos, a análise dos subgrupos não demonstrou qualquer diferença na segurança e eficácia da insulina glargina entre os grupos de fumantes e da população total do estudo. O mesmo ocorre com a insulina NPH.

Obesidade: em estudos clínicos, a análise dos subgrupos baseada no índice de massa corpórea não demonstrou qualquer diferença na segurança e eficácia da insulina glargina neste grupo de pacientes comparado à população total do estudo. O mesmo ocorre com a insulina NPH.

Satisfação com o tratamento: pacientes com *diabetes mellitus* tipo 1 tratados com regimes que incluíram a insulina glargina demonstraram uma satisfação significativamente maior com o tratamento quando comparada com pacientes tratados com regimes de insulina NPH (Questionário de Satisfação com o Tratamento do Diabetes).

RESULTADOS DE EFICÁCIA
A eficácia geral da insulina glargina administrada uma vez ao dia no controle metabólico foi comparada à eficácia da insulina humana NPH administrada uma ou duas vezes ao dia, em estudos abertos, randomizados, ativo-controles, paralelos envolvendo 2327 pacientes com *diabetes mellitus* tipo 1 e 1563 pacientes com *diabetes mellitus* tipo 2. Em geral, a insulina

glargina manteve ou melhorou o nível de controle glicêmico medido pela glico-hemoglobina e glicemia de jejum. Adicionalmente, menor número de pacientes utilizando insulina glargina relatou episódios hipoglicêmicos comparado com pacientes utilizando insulina humana NPH.

Diabetes tipo 1 – adulto (vide tabela 1)
Em estudos de fase III, voluntários com diabetes tipo 1 (n=1119) foram randomizados para o tratamento basal-bolus com LANTUS uma vez ao dia ou insulina humana NPH uma ou duas vezes ao dia e tratados por 28 semanas. Insulina humana regular foi administrada antes de cada refeição. LANTUS foi administrada antes de se deitar. A insulina NPH foi administrada uma vez ao dia ao se deitar ou de manhã e ao se deitar quando utilizada duas vezes por dia. LANTUS apresentou maior efeito na redução da glicose de jejum do que a insulina humana NPH administrada duas vezes ao dia, porém foi comparável com a insulina humana NPH administrada duas vezes ao dia, em seu efeito na glico-hemoglobina e na incidência de hipoglicemia noturna e grave. Comparada à insulina humana NPH administrada uma vez ao dia, LANTUS apresentou efeito semelhante na glicemia de jejum e glico-hemoglobina. Entretanto, poucos voluntários recebendo LANTUS relataram episódios de hipoglicemia severa após a titulação inicial, do mês 2 do estudo em diante, (0,9% *vs.* 5,6%, $p<0,05$) e poucos pacientes relataram episódio de hipoglicemia noturna (11,0% *vs.* 21,3%, $p < 0,05$). Foi relatada hipoglicemia com frequência semelhante durante o primeiro mês dos estudos após o início do tratamento com LANTUS comparado à insulina humana NPH.

Em outro estudo fase III, voluntários com diabetes tipo 1 (n = 619) foram tratados por 16 semanas com um regime de insulina basal-bolus onde a insulina lispro foi usada antes de cada refeição. LANTUS foi administrada uma vez ao dia ao se deitar e a insulina humana NPH foi administrada uma ou duas vezes ao dia. LANTUS apresentou maior efeito na redução da glicemia de jejum do que a insulina humana NPH administrada duas vezes ao dia. LANTUS e insulina NPH apresentaram efeito semelhante na glico-hemoglobina, com número semelhante de pacientes relatando episódio de hipoglicemia.

Diabetes tipo 2 (vide tabela 1)
Em um estudo fase III (n=570), LANTUS foi avaliada por 52 semanas como parte de uma terapia combinada com insulina e agentes antidiabéticos orais (sulfonilureia, metformina, acarbose ou combinação destes fármacos). LANTUS administrada uma vez ao dia ao se deitar foi tão efetiva quanto a insulina humana NPH administrada uma vez ao dia ao se deitar na redução da glico-hemoglobina e da glicemia de jejum. Entretanto, poucos voluntários tratados com LANTUS relataram episódios de hipoglicemia noturna após início da titulação, do mês 2 do estudo em diante. O benefício de LANTUS foi mais pronunciado no subgrupo de pacientes que não foram tratados previamente com insulina [LANTUS: 9,5%, insulina humana NPH: 22,8%; $p < 0,05$].

Em outro estudo fase III, em pacientes com diabetes tipo 2 que não estavam usando agentes antidiabéticos orais (n=518), um regime basal-bolus de LANTUS, uma vez ao dia ao deitar ou insulina humana NPH administrada uma ou duas vezes foi avaliada por 28 semanas. Insulina humana regular foi usada antes das refeições conforme a necessidade. LANTUS apresentou efetividade semelhante para administrações de insulina humana NPH uma ou duas vezes na redução da glico-hemoglobina e glicose de jejum. Entretanto, poucos voluntários tratados com LANTUS relataram hipoglicemia noturna do mês 2 do estudo em diante em relação a voluntários tratados com insulina NPH duas vezes por dia (29,8% *vs.* 37,9%, $p=0,0582$).

Diabetes tipo 1 – pediatria (vide tabela 2)
Em um estudo clínico, randomizado, controlado, em crianças (faixa etária de 6 a 15 anos) (estudo 3003) com diabetes tipo 1 (n=349), os pacientes foram tratados por 28 semanas com regime de insulina basal-bolus onde insulina humana regular foi utilizada antes de cada refeição. LANTUS foi administrada uma vez ao dia ao deitar e a insulina humana NPH foi administrada uma ou duas vezes por dia. Efeitos semelhantes na glico-hemoglobina e na incidência de hipoglicemia foram observados em ambos os grupos de tratamento.

Resumo dos principais efeitos terapêuticos dos estudos clínicos

Tabela 1: *Diabetes mellitus* tipo 1 – adulto

População diabética	Tratamento	n[a]	Média do final do estudo (alteração média do basal)		% de voluntários	
			Hemoglobina glicosilada (%)	Glicemia de jejum (mg/dL)[b]	Hipoglicemia noturna[c]	Hipoglicemia grave[d]
Uso prévio de regime com insulina basal uma vez ao dia						
Com insulina humana regular	1 x LANTUS	222	7,98 (0,01)	152,8 (- 16,7)	11,0%[g]	0,9%[g]
	1 x insulina humana NPH	218	7,95 (- 0,05)	147,6 (- 21,8)	21,3%	5,6%
Com insulina lispro	1 x LANTUS	73	7,11 (- 0,25)	144,2 (- 26,5)	6,8%	2,7%
	1 x insulina humana NPH	69	7,46 (- 0,23)	155,9 (-17,1)	9,0%	4,5%
Uso prévio de regime com insulina basal mais de uma vez ao dia						
Com insulina humana regular	1 x LANTUS	334	7,77 (0,06)	143,1 (23,6)g	18,9%	3,4%
	2 x insulina humana NPH	345	7,69 (- 0,05)	155,9 (- 13,0)	21,6%	4,4%
Com insulina lispro	1 x LANTUS	237	7,66 (- 0,03)	144,4 (- 30,6)	9,9%	0,9%
	2 x insulina humana NPH	240	7,64 (- 0,05)	162,9 (- 9,9)	10,0%	0,4%

***Diabetes mellitus* tipo 2**

População diabética	Tratamento	n[a]	Média do final do estudo (alteração média do basal)		% de voluntários	
			Hemoglobina glicosilada (%)	Glicemia de jejum (mg/dL)[b]	Hipoglicemia noturna[e]	Hipoglicemia grave[f]
Insulina em combinação com agentes antidiabéticos orais						
Sem uso prévio de insulina	1 x LANTUS	222	8,34 (- 0,65)	126,5 (- 59,4)	9,5%[g]	1,8%[g]
	1 x insulina humana NPH	204	8,24 (- 0,63)	129,4 (- 56,0)	22,8%	0,5%
Uso prévio de insulina	1 x LANTUS	67	9,05 (0,31)	128,0 (- 19,6)	19,4%	0,0%
	1 x insulina humana NPH	77	9,10 (0,42)	129,7(- 20,0)	23,7%	2,6%
Insulina sem agentes antidiabéticos orais						
Uso prévio de insulina basal uma vez ao dia	1 x LANTUS	52	8,07 (- 0,34)	153,0 (- 15,1)	13,7%	0,0%
	1 x insulina humana NPH	48	7,92 (- 0,45)	142,9(- 22,3)	25,0%	0,0%
Uso prévio de insulina basal mais de uma vez ao dia	1 x LANTUS	2207	8,15 (- 0,44)	138,8 (- 25,4)	29,8%	0,5%
	2 x insulina humana NPH	211	7,96 (- 0,61)	144,9 (- 20,3)	37,9%	2,4%

a = Número de voluntários randomizados e tratados
b = Conversão de glicemia de jejum, mmol/L x 18 = mg/dL.
c = Porcentagem de voluntários com diabetes tipo 1 com experiência de hipoglicemia noturna; definida como eventos ocorridos enquanto adormecidos, entre a administração de insulina ao deitar até a glicemia de jejum; com a glicemia < 36 mg/dL (2,0 mmol/L); do mês 2 ao final do estudo.

d = Porcentagem de voluntários com diabetes tipo 1 com experiência de hipoglicemia grave; definida como eventos que necessitaram de outra pessoa para assistência; com glicemia < 36 mg/dL (2,0 mmol/L); do mês 2 ao final do estudo.
e = Porcentagem de voluntários com diabetes tipo 2 com experiência de hipoglicemia noturna; definida como eventos ocorridos enquanto adormecidos, entre a administração de insulina ao deitar até a glicemia de jejum; do mês 2 ao final do estudo.
f = Porcentagem de voluntários com diabetes tipo 2 com experiência de hipoglicemia grave; definida como eventos que necessitaram de outra pessoa para assistência; do mês 2 ao final do estudo.
g = $p < 0,05$; LANTUS comparada à insulina humana NPH.

Tabela 2: *Diabetes mellitus* tipo 1 – pediatria

População diabética	Tratamento	n[a]	Média do final do estudo (alteração média do basal)		% de voluntários	
			Hemoglobina glicosilada (%)	Glicemia de jejum (mg/dL)[b]	Hipoglicemia noturna[e]	Hipoglicemia grave[f]
Uso prévio de regime com insulina basal uma vez ao dia						
Com insulina humana regular	1 x LANTUS	106	9,15 (0,52)	179,8 (- 23,2)	3,8%	8,6%[g]
	1 x insulina humana NPH	98	9,26 (0,41)	198,2 (- 14,0)	6,5%	4,3%
Uso prévio de regime com insulina basal mais de uma vez ao dia						
Com insulina humana regular	1 x LANTUS	68	8,55 (0,05)	159,7 (- 22,1)	5,9%	10,3%
	1 x insulina humana NPH	77	8,86 (0,21)	171,0 (- 6,3)	1,8%	7,0%

- **Flexibilização da dose diária**

A segurança e eficácia da LANTUS administrada antes do café da manhã, antes do jantar, ou antes de dormir, foram avaliadas em um estudo clínico amplo, controlado e randomizado. Nesse estudo em pacientes com diabetes tipo 1 (estudo G) (n= 378), os mesmos também foram tratados com insulina lispro às refeições. LANTUS administrada em diferentes horários do dia resultou em controle glicêmico equivalente àquele obtido quando administrado antes de dormir.

A segurança e eficácia da LANTUS administrada antes do café da manhã também foram avaliadas em um estudo clínico amplo, controlado e randomizado (estudo H) (n=697) em pacientes com diabetes tipo 2 não mais adequadamente controlados com tratamento oral. Todos os pacientes nesse estudo também receberam glimepirida 3 mg diariamente. LANTUS administrada antes do café da manhã foi no mínimo tão efetivo na redução da hemoglobina glicosilada A1c (HbA1c) quanto LANTUS administrada antes de dormir ou insulina humana NPH administrada antes de dormir. Vide tabela 3.

Tabela 3: Flexibilização da dose diária de LANTUS em *diabetes mellitus* tipo 1 (estudo G) e tipo 2 (estudo H)

Duração do tratamento	**Estudo G – 24 semanas**			**Estudo H – 24 semanas**		
Tratamento em combinação com:	**Insulina lispro**			**Glimepirida**		
	LANTUS - Café da manhã	LANTUS - Jantar	LANTUS - Antes de dormir	LANTUS - Café da manhã	LANTUS - Antes de dormir	*NPH* - Antes de

						dormir
Número de indivíduos tratados (ITT*)	112	124	128	234	226	227
HbA1c						
Média Basal	7,56	7,53	7,61	9,13	9,07	9,09
Média Final	7,39	7,42	7,57	7,87	8,12	8,27
Alteração média do basal	- 0,17	- 0,11	- 0,04	- 1,26	- 0,95	- 0,82
Dose de insulina basal (UI)						
Média Final	27,3	24,6	22,8	40,4	38,5	36,8
Alteração média do basal	5,0	1,8	1,5			
Dose de insulina total (UI)				NA**	NA**	NA**
Média Final	53,3	54,7	51,5			
Alteração média do basal	1,6	3,0	2,3			

* Intenção de tratamento ** Não aplicável

Diabetes tipo 2 – adulto (controle glicêmico)
Em um estudo clínico randomizado, aberto, paralelo, de 24 semanas (estudo J) em pacientes com diabetes tipo 2 (n=756) com HbA1c > 7,5% (média de 8,6%) com um ou dois agentes antidiabéticos orais, adicionou-se ao regime anterior LANTUS ou insulina NPH, uma vez ao dia, ao se deitar. Para alcançar o objetivo de glicemia de jejum ≤ 100 mg/dL (5,5 mmol/L), a dose da LANTUS e NPH foram ajustadas de acordo com a titulação de dose descrita na tabela abaixo.

Titulação de dose no estudo J:

Período	Dose ou ajuste de dose
Início do tratamento	10 UI/dia
Ajuste a cada 7 dias baseado na glicemia de jejum como descrito a seguir:	
Média da glicemia de jejum ≥ 180 mg/dL (10 mmol/L) nos dois últimos dias consecutivos e sem episódios de hipoglicemia severa ou sem glicemia < 72 mg/dL (4,0 mmol/L)	Aumente a dose diária em 8 UI
Média da glicemia de jejum ≥ 140 mg/dL (7,8 mmol/L) e < 180 mg/dL (10 mmol/L) nos dois últimos dias consecutivos e sem episódios de hipoglicemia severa ou sem glicemia < 72 mg/dL (4,0 mmol/L)	Aumente a dose diária em 6 UI
Média da glicemia de jejum ≥ 120 mg/dL (6,7 mmol/L) e < 140 mg/dL (7,8 mmol/L) nos dois últimos dias consecutivos e sem episódios de hipoglicemia severa ou sem glicemia < 72 mg/dL (4,0 mmol/L)	Aumente a dose diária em 4 UI
Média da glicemia de jejum > 100 mg/dL (5,5 mmol/L) e < 120 mg/dL (6,7 mmol/L) nos dois últimos dias consecutivos e sem episódios de hipoglicemia severa ou sem glicemia < 72 mg/dL (4,0 mmol/L)	Aumente a dose diária em 2 UI
Então manter o objetivo de glicemia de jejum ≤ 100 mg/dL (5,5 mmol/L)	

Utilizando-se este esquema de titulação de dose, a HbA1c foi reduzida a uma média de 6,96% com LANTUS e a 6,97% com insulina NPH. Mais da metade dos pacientes em cada grupo alcançou um valor de HbA1c ≤ 7,0% (LANTUS, 58%; insulina NPH, 57,3%; a dose média no *endpoint* do estudo foi de 47,2 UI para LANTUS e 41,8 UI para NPH). No grupo tratado com LANTUS, 33,2% dos pacientes alcançaram à eficácia primária do *endpoint* (valor de A1c ≤ 7,0% na ausência de hipoglicemia noturna confirmada ≤ 72 mg/dL [4 mmol/L]), comparada a 26,7% no grupo tratado com NPH (p = 0,0486).
Um número menor de pacientes tratados com LANTUS apresentou hipoglicemia noturna comparado com pacientes tratados com insulina NPH. Outros estudos clínicos em pacientes com diabetes tipo 2 (estudo E, F e G) mostraram resultados semelhantes com menor incidência de hipoglicemia noturna em pacientes tratados com LANTUS comparados aos tratados com NPH.

Retinopatia diabética

Os efeitos da LANTUS na retinopatia diabética foram avaliados num estudo extenso NPH-controlado de 5 anos em que a progressão da retinopatia foi investigada por fotografia do fundo de olho utilizando um protocolo de classificação derivado do Estudo de Retinopatia Diabética de Tratamento Precoce (ETDRS). O resultado primário neste estudo foi a progressão de 3 ou mais etapas na escala ETDRS do estudo *endpoint*. Os resultados desta análise estão demonstrados na tabela abaixo para ambas as populações pré-protocolo (primário) e intenção de tratamento (ITT) e indicam não inferioridade da LANTUS à NPH na progressão da retinopatia diabética conforme avaliado neste resultado.

Número (%) de pacientes com 3 ou mais etapas de progressão na escala ETDRS do *endpoint*

	Lantus (%)	NPH (%)	Diferença [a,b] (SE)	95% CI para a diferença
Pré-protocolo	53/374 (14,2%)	57/363 (15,7%)	- 1,98% (2,57%)	- 7,02% a 3,06%
Intenção de tratamento	63/502 (12,5%)	71/487 (14,6%)	- 2,10 (2,14%)	- 6,29% a 2,09%

a: Diferença = LANTUS - NPH
b: utilizando um modelo linear generalizado (SAS GENMOD) com tratamento e estado basal HbA 1c estratificada conforme classificação das variáveis independentes e com distribuição binomial e identificação da função de ligação.

Efeitos psicológicos de satisfação com o tratamento

Pacientes com *diabetes mellitus* tipo 1 tratados com regimes que incluíram insulina glargina demonstraram significativa melhora de satisfação com o tratamento quando comparados a pacientes com regimes de insulina NPH. (Questionário de Satisfação do Tratamento de Diabetes).

Os seguintes estudos demonstraram a flexibilidade de dose: Estudo G: “A randomized clinical trial comparing breakfast, dinner, or bedtime administration of insulin glargine in patients with type 1 diabetes.” (HAMANN, A. 2003) e Estudo H: “Glimepiride combined with morning insulin glargine, bedtime neutral protamine hagedorn insulin, or bedtime insulin glargine in patients with type 2 diabetes. A randomized, controlled trial.” (FRITSCHE, A. 2003).

Outros estudos também demonstraram a eficácia da LANTUS: “The Treat to Target Trial. Randomized addition of glargine or human NPH insulin to oral therapy of type 2 diabetic patients.” (RIDDLE, M. C. 2003); “Less hypoglycemia with insulin glargine in intensive insulin therapy for type 1 diabetes.” (RATNER, R.E. 2000); “Less nocturnal hypoglycemia and better post-dinner glucose control with bedtime insulin glargine compared with bedtime NPH insulin during insulin combination therapy in type 2 diabetes.” (YKI-JARVINEN, H. 2000); “Glycemic control with insulin glargine in patients with type 2 diabetes is safely maintained in long-term exposure.” (KARACOVSKY-BIELESC, G. 2002); “Basal insulin therapy in type 2 diabetes: 28-week comparison of insulin glargine (HOE 901) and NPH insulin.” (ROSENSTOCK, J. 2001); “Improved metabolic control with type 1 and type 2 diabetes following the initiation/switching to insulin glargine in clinical practice.” (SCHREIBER, S.A. 2002).

INDICAÇÕES
LANTUS é indicada para o tratamento de *diabetes mellitus* tipo 2 em adultos e também é indicada para o tratamento de *diabetes mellitus* tipo 1 em adultos e em crianças com 6 anos de idade ou mais que necessitam de insulina basal (longa duração) para o controle da hiperglicemia.

CONTRAINDICAÇÕES
LANTUS é contraindicada para pacientes com hipersensibilidade à insulina glargina ou a qualquer um dos componentes da fórmula.

MODO DE USAR E CUIDADOS DE CONSERVAÇÃO DEPOIS DE ABERTO
LANTUS é administrada por injeção tecidual subcutânea. Não deve ser administrado intravenosamente. Dentro de uma determinada área de injeção (abdome, coxa ou deltoide), deve ser escolhido um diferente local para cada injeção. A absorção de insulina glargina não é diferente entre as áreas de injeção subcutânea do abdome, coxa ou deltoide. Assim como para todas as insulinas, a taxa de absorção e consequentemente o início e duração da ação podem ser afetados por exercício e outras variáveis.

A prolongada duração de ação da insulina glargina é dependente da injeção no espaço subcutâneo. A administração intravenosa da dose subcutânea usual pode resultar em hipoglicemia grave.

- **Instruções para uso dos frascos-ampola da LANTUS**

Inspecionar cada frasco antes do uso. Somente utilizar se a solução estiver clara, incolor, sem a presença de partículas visíveis e se estiver com a consistência de água. Por não ser suspensão, não é necessária a ressuspensão antes do uso. As seringas não devem conter quaisquer outros medicamentos ou vestígios de outros medicamentos (por exemplo, traços de heparina).

LANTUS não deve ser misturada ou diluída com qualquer outra insulina, pois existe risco de alterar o perfil de tempo/ação da LANTUS ou causar a sua precipitação.

Recomenda-se anotar a data do primeiro uso da solução injetável do frasco-ampola no rótulo do mesmo, onde aparece uma linha tracejada. O prazo de validade da solução injetável após o primeiro uso é de 28 dias para frascos-ampolas com 10 mL.

- **Instruções para uso dos refis da LANTUS**

LANTUS em refil para utilização com caneta compatível para aplicação de insulina deve ser utilizada no mecanismo de injeção da caneta. O usuário deve saber operar o mecanismo corretamente e ter conhecimento dos possíveis problemas e medidas corretivas a tomar (ler o manual de instruções ao adquirir a caneta). Se você tiver dúvidas relacionadas à caneta e sua utilização, entre em contato com o Serviço de Atendimento ao Consumidor da sanofi-aventis.

LANTUS em refil para utilização com caneta compatível para aplicação de insulina é administrada por injeção tecidual subcutânea. Não deve ser administrado intravenosamente. Dentro de uma determinada área de injeção (abdome, coxa ou deltoide), deve ser escolhido um local diferente para cada injeção. A absorção de insulina glargina não é diferente entre as áreas de injeção subcutânea do abdome, coxa ou deltoide. Assim como para todas as insulinas, a taxa de absorção e consequentemente o início e duração da ação podem ser afetados por exercício e outras variáveis.
A prolongada duração de ação da insulina glargina é dependente da injeção no espaço subcutâneo. A injeção intravenosa da dose subcutânea usual pode resultar em hipoglicemia grave.

Inspecionar cada refil antes do uso. Somente utilizar se a solução estiver clara, incolor, sem a presença de partículas visíveis e se estiver com o aspecto de água. Como a LANTUS em refil para utilização com caneta compatível para aplicação de insulina não é uma suspensão, não é necessária a ressuspensão antes do uso.

Antes de inserir na caneta, manter o refil da LANTUS em temperatura ambiente durante 1 a 2 horas. Siga cuidadosamente as instruções contidas no manual de instruções da caneta.

LANTUS não deve ser misturada ou diluída com qualquer outra insulina, pois existe risco de alterar o perfil de tempo/ação da LANTUS ou causar a sua precipitação. Não encher os refis vazios.

Em casos de mal funcionamento da caneta, você pode transferir a insulina do refil para uma seringa (adequada para uma insulina de 100 UI/mL) e utilizá-la para injeção. As seringas não devem conter quaisquer outros medicamentos ou vestígios de outros medicamentos.

Após a inserção de um novo refil, verificar se a caneta compatível para aplicação de insulina está funcionando corretamente antes de injetar a primeira dose. Veja o manual de instruções da caneta para maiores detalhes.

O prazo de validade após o primeiro uso do refil é de 28 dias.

POSOLOGIA

Insulina glargina é uma nova insulina humana recombinante análoga, equipotente à insulina humana.

Devido ao perfil de redução de glicose sem pico com duração de ação prolongada da LANTUS, a dose é administrada por via subcutânea uma vez ao dia. Pode ser administrada a qualquer hora do dia, entretanto, no mesmo horário todos os dias. Os níveis desejados de glicemia, bem como as doses e intervalos das medicações antidiabéticas devem ser determinadas e ajustadas individualmente.

Os ajustes na dose podem também ser necessários, por exemplo, se houver alterações de peso, estilo de vida, planejamento da dose de insulina dos pacientes, ou outras circunstâncias que possam promover aumento na susceptibilidade à hipoglicemia ou hiperglicemia (vide Advertências). Qualquer alteração de dose deve ser feita somente sob supervisão médica.

Em regimes de injeção basal em bolus, geralmente 40-60% da dose diária é administrada como insulina glargina para cobrir os requerimentos de insulina basal. Num estudo clínico com pacientes diabéticos tipo 2, sob tratamento com antidiabético oral, foi iniciada terapia com dose de 10 UI de insulina glargina, 1 vez ao dia, e subsequentemente o tratamento foi ajustado individualmente.

LANTUS não é a insulina de escolha para o tratamento de cetoacidose diabética. Insulina intravenosa de curta duração deve ser o tratamento preferido.

Quando ocorrer a alteração de um tratamento com insulina intermediária ou uma insulina de longa-duração para um tratamento com LANTUS, pode ser necessário ajuste na quantidade e intervalo da insulina de curta duração ou da insulina análoga de ação rápida ou da dose de qualquer antidiabético oral.

Nos estudos clínicos realizados quando os pacientes foram transferidos de insulina NPH uma vez ao dia ou insulina ultralenta para LANTUS administrada uma vez ao dia, a dose inicial utilizada foi geralmente inalterada (por exemplo: quantidade de unidades internacionais, UI, da LANTUS por dia foi igual às UI de insulina NPH). Para aqueles que foram transferidos de insulina NPH duas vezes ao dia para LANTUS uma vez ao dia, a dose inicial (UI) foi geralmente reduzida em aproximadamente 20% (comparada com a dose total diária em UI de insulina NPH) e então ajustada com base na resposta do paciente, de forma a reduzir o risco de hipoglicemia.

Um programa de monitorização metabólica cuidadosa sob supervisão médica é recomendado durante a transferência nas semanas iniciais posteriores. Assim como com todas as insulinas análogas, isso é particularmente verdadeiro para pacientes que, devido aos anticorpos à insulina humana, necessitam de altas doses de insulina e podem apresentar uma resposta acentuadamente melhor com insulina glargina.

Um controle metabólico melhor pode resultar em aumento da sensibilidade à insulina (necessidades reduzidas de insulina) podendo ser necessário posterior ajuste das doses da LANTUS e outras insulinas ou antidiabéticos orais.

A monitorização da glicemia é recomendada para todos os pacientes com diabetes.

Uso pediátrico: LANTUS pode ser administrada em crianças com 6 anos de idade ou mais.
O perfil de segurança para pacientes ≤ 18 anos é semelhante ao perfil de segurança para pacientes maiores de 18 anos.
Não há dados clínicos de segurança disponíveis em pacientes com idade abaixo de 6 anos de idade.

Uso em idosos: recomenda-se que as doses iniciais, os aumentos de dose e doses de manutenção sejam conservados para se evitar as reações hipoglicêmicas. Pode ser difícil reconhecer a hipoglicemia em idosos.

Conduta necessária caso haja esquecimento de administração
Questionar o médico sobre qual procedimento adotar caso tenha sido administrada uma quantidade maior ou menor da LANTUS em relação à dose prescrita ou caso tenha sido esquecida uma administração.
- Caso tenha sido administrada uma dose muito alta da LANTUS, poderá ocorrer hipoglicemia. Checar a glicemia frequentemente. Em geral, para evitar hipoglicemia deve-se ingerir uma quantidade maior de alimentos e monitorar o nível glicêmico.
- Caso tenha sido esquecida a administração de uma dose da LANTUS ou caso tenha sido administrada uma dose muito baixa da LANTUS, o nível glicêmico pode se elevar demasiadamente. Checar o nível glicêmico frequentemente.

Equivalência entre o composto químico do produto e a substância ativa
Cada mL da LANTUS contém 3,6378 mg de insulina glargina que corresponde a 100 UI de insulina humana.

ADVERTÊNCIAS

Geral
A terapia com insulina geralmente requer habilidades apropriadas para o autocontrole do diabetes, incluindo monitorização da glicemia, técnicas de injeção adequadas, medidas para o reconhecimento e controle de aumentos ou reduções nos níveis glicêmicos (hipoglicemia ou hiperglicemia). Adicionalmente, os pacientes devem aprender como lidar com situações especiais como administração de doses de insulina inadvertidamente aumentadas, doses inadequadas ou esquecidas, ingestão inadequada de alimentos ou perda de refeições. O grau de participação do paciente no próprio controle do diabetes é variável e é geralmente determinado pelo médico.

O tratamento com insulina requer constante vigilância para a possibilidade de hiper e hipoglicemia. Os pacientes e seus familiares devem saber quais passos devem tomar se ocorrer ou houver suspeita de hiperglicemia ou hipoglicemia e devem saber quando informar o médico.

Na ocorrência de controle de glicemia insuficiente ou tendência de ocorrência de episódios hipo ou hiperglicêmicos, outros fatores como a aderência do paciente ao tratamento prescrito, a escolha do local de injeção ou técnicas inadequadas, o manuseio de aparelhagem para injeção e todos os outros fatores relevantes devem ser revistos antes de considerar um ajuste de dose.

Hipoglicemia
O tempo para a ocorrência da hipoglicemia depende do perfil de ação das insulinas usadas e pode, portanto, alterar quando o tratamento é substituído.

Assim como com todas as insulinas, deve ser exercido cuidado particular e monitoração intensificada da glicemia é aconselhável, em pacientes nos quais sequelas de episódios

hipoglicêmicos podem ser de particular relevância clínica. Por exemplo, podem ser pacientes com estenoses significativas das artérias coronárias ou das veias sanguíneas que suprem o cérebro (risco de complicações cardíacas ou cerebrais da hipoglicemia), bem como pacientes com retinopatia proliferativa, particularmente quando não tratados com fotocoagulação (risco de cegueira transitória após hipoglicemia).

Em um estudo clínico, sintomas de hipoglicemia ou respostas hormonais contrarregulatórias foram similares após administração intravenosa de insulina glargina e insulina humana tanto em voluntários sadios quanto em pacientes com diabetes tipo 1. Contudo, sob certas circunstâncias, assim como com todas as insulinas, os sintomas iniciais que indicam o início da hipoglicemia ("sintomas de aviso") podem se alterar, ser menos pronunciados ou ausentes, por exemplo, nas seguintes situações: controle glicêmico acentuadamente melhor, hipoglicemia de desenvolvimento gradual, idade avançada, na presença de neuropatia autonômica, em pacientes com história longa de diabetes, em pacientes com doenças psiquiátricas ou que estejam sob uso concomitante de outros medicamentos (vide Interações Medicamentosas). Nestas circunstâncias, a hipoglicemia grave (ou mesmo a perda de consciência) pode desenvolver-se sem que o paciente perceba.

O efeito prolongado da insulina glargina subcutânea, pode atrasar a recuperação de hipoglicemia. Se valores normais ou diminuídos de hemoglobina glicosilada forem notados, a possibilidade de episódios de hipoglicemia periódicos ou desconhecidos (especialmente noturnos) devem ser considerados.

A aderência do paciente com a dose prescrita e restrições na dieta, o procedimento correto para a administração da insulina e o reconhecimento dos sintomas da hipoglicemia são essenciais na redução do risco de hipoglicemia. A presença de fatores que aumentam a susceptibilidade à hipoglicemia requer monitoração particularmente cuidadosa e pode necessitar ajuste da dose. Estes incluem:

- alteração da área da injeção;
- aumento na sensibilidade à insulina (por exemplo: remoção dos fatores de stress);
- atividade física aumentada ou prolongada ou falta de hábito no exercício físico;
- doenças intercorrentes (por exemplo: vômito ou diarreia);
- ingestão inadequada de alimentos;
- consumo de álcool;
- certos distúrbios endócrinos não compensados;
- uso concomitante de outros medicamentos (vide Interações Medicamentosas).

Hipoglicemia pode ser corrigida geralmente pela ingestão imediata de carboidrato. Pelo fato da ação corretiva inicial ter que ser tomada imediatamente, os pacientes devem transportar consigo pelo menos 20 g de carboidrato durante todo o tempo, bem como alguma informação que os identifique como diabéticos.

Doenças intercorrentes
O médico deve ser informado caso ocorram doenças intercorrentes, uma vez que a situação necessita da intensificação da monitoração metabólica. Em muitos casos, testes de urina para cetonas são indicados e frequentemente é necessário ajuste de dose da insulina. A necessidade de insulina é frequentemente aumentada. Em pacientes com diabetes tipo 1, o suprimento de carboidrato deve ser mantido mesmo se os pacientes forem capazes de comer ou beber apenas um pouco ou nenhum alimento, ou estiverem vomitando, etc; em pacientes com diabetes do tipo 1 a insulina não deve nunca ser omitida completamente.

Cuidados na direção de veículos ou realização de outras tarefas que exijam atenção
Como resultado de, por exemplo, hipoglicemia, hiperglicemia ou visão prejudicada (vide Reações Adversas), a habilidade de concentração e reação pode ser afetada, possivelmente constituindo risco em situações onde estas habilidades são de particular importância (por exemplo: dirigir veículos ou operar máquinas).

Os pacientes devem ser aconselhados a tomarem precauções para evitarem hipoglicemia enquanto dirigem. Isso é particularmente importante naqueles que reduziram ou que não conhecem os "sintomas de aviso" de hipoglicemia ou que têm episódios frequentes de hipoglicemia. A prudência no dirigir deve ser considerada nessas circunstâncias.

Risco de uso por via de administração não recomendada
Não há estudos dos efeitos da LANTUS administrado por vias não recomendadas. Portanto, por segurança e para garantir a eficácia deste medicamento, a administração deve ser somente por via subcutânea. Não deve ser administrada por via intravenosa.

Gravidez
Não há nenhum estudo clínico bem controlado com o uso de insulina glargina em mulheres grávidas. Um número limitado de gestantes expostas ao produto, determinado por dados de Farmacovigilância no pós marketing, indicam que não há efeitos da insulina glargina em gestantes ou na saúde de fetos ou recém-nascidos. Não há nenhum outro dado epidemiológico relevante disponível até o momento. Estudos em animais, com doses de até 6 - 40 vezes a dose humana, não indicam efeitos prejudiciais diretos na gravidez.

Mulheres com diabetes pré-existente ou gestacional devem manter um bom controle metabólico durante a gravidez. Nos três primeiros meses, as necessidades de insulina podem diminuir e geralmente aumentam durante o segundo e terceiro trimestres. Imediatamente após o parto, as necessidades de insulina diminuem rapidamente (aumento do risco de hipoglicemia). Portanto, monitoração cuidadosa da glicemia é essencial nessas pacientes.

Categoria de risco na gravidez: categoria *B.* Este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas sem orientação médica.

Lactação
Ajustes das doses de insulina e dieta podem ser necessários em mulheres que estão amamentando.

USO EM IDOSOS, CRIANÇAS E OUTROS GRUPOS DE RISCO

Pacientes idosos
Recomenda-se que as doses iniciais, os aumentos de dose e doses de manutenção sejam conservados para se evitar as reações hipoglicêmicas. Pode ser difícil reconhecer a hipoglicemia em idosos.

Crianças
LANTUS pode ser administrada em crianças com 6 anos de idade ou mais.
O perfil de segurança para pacientes ≤ 18 anos é semelhante ao perfil de segurança para pacientes maiores de 18 anos.
Não há dados clínicos de segurança disponíveis em pacientes com idade abaixo de 6 anos de idade.

Outros grupos de risco

Insuficiência renal
Em pacientes com insuficiência renal, as necessidades de insulina podem ser menores devido ao metabolismo de insulina reduzido.
Em idosos, a deterioração progressiva da função renal pode levar a uma redução estável das necessidades de insulina.

Insuficiência hepática
Em pacientes com insuficiência grave hepática, as necessidades de insulina podem ser menores devido à capacidade reduzida para gliconeogênese e ao metabolismo de insulina reduzido.

INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

Várias substâncias afetam o metabolismo da glicose e podem requerer ajuste da dose de insulina e particularmente monitorização cuidadosa.

Um aumento no efeito de redução de glicemia e na susceptibilidade à hipoglicemia pode ocorrer no uso concomitante de, por exemplo: antidiabéticos orais, inibidores da ECA, salicilatos, disopiramida; fibratos; fluoxetina, inibidores da MAO; pentoxifilina; propoxifeno; antibióticos sulfonamídicos.

Uma diminuição no efeito de redução de glicemia pode ocorrer com o uso concomitante de corticosteroides, danazol, diazóxido, diuréticos, agentes simpatomiméticos (como epinefrina, salbutamol, terbutalina), glucagon, isoniazida, derivados da fenotiazina, somatropina, hormônios da tireoide, estrógenos e progestágenos (por exemplo: em contraceptivos orais), inibidores da protease e medicações antipsicóticas atípicas (por exemplo, olanzapina e clozapina).

Os beta-bloqueadores, clonidina, sais de lítio e álcool podem tanto potencializar ou diminuir o efeito de redução da glicemia da insulina. A pentamidina pode causar hipoglicemia, que pode algumas vezes ser seguida por hiperglicemia.

Além disso, sob a influência de medicamentos simpatolíticos como, por exemplo, beta-bloqueadores, clonidina, guanetidina e reserpina, os sinais de contrarregulação adrenérgica podem ficar reduzidos ou ausentes.

Interferência em exames laboratoriais

Não há dados disponíveis até o momento sobre a interferência da insulina glargina em exames laboratoriais.

REAÇÕES ADVERSAS A MEDICAMENTOS

Hipoglicemia

Pode ocorrer hipoglicemia (em geral a reação adversa mais frequente da terapia com insulina), caso a dose de insulina seja muito alta em relação às necessidades de insulina. Assim como com todas as insulinas, ataques hipoglicêmicos graves, especialmente se recorrentes, podem levar a distúrbios neurológicos. Episódios hipoglicêmicos graves ou prolongados podem ser de risco à vida. Em muitos pacientes, os sinais e sintomas de neuroglicopenia são precedidos por sinais de contrarregulação adrenérgica. Geralmente, quanto mais rápido e maior o declínio na glicemia, mais acentuados são os fenômenos de contrarregulação e os seus sintomas.

Visão

Uma alteração acentuada nos níveis glicêmicos pode causar distúrbios visuais temporários, devido à alteração temporária na turgidez e índice de refração das lentes. O controle glicêmico melhorado a longo prazo diminui o risco de progressão de retinopatia diabética. Contudo, como com todos os tratamentos com insulina, a terapia intensificada com insulina com melhora repentina nos níveis de glicemia pode estar associada com a piora temporária da retinopatia diabética. Em pacientes com retinopatia proliferativa, particularmente se não forem tratados com fotocoagulação, episódios hipoglicêmicos graves podem causar perda transitória da visão (vide Resultados de Eficácia – resultados do estudo de retinopatia).

Lipodistrofia

Assim como com todas as terapias com insulina, pode ocorrer lipodistrofia no local da injeção e retardo da absorção da insulina. Em estudos clínicos, em tratamentos que incluíam insulina glargina, foi observada lipo-hipertrofia em 1 a 2% dos pacientes, enquanto que lipoatrofia era incomum. A rotação contínua do local de injeção dentro de determinada área pode ajudar a reduzir ou evitar essas reações.

Local da injeção e reações alérgicas

Em estudos clínicos usando tratamentos que incluíam insulina glargina, reações no local das injeções foram observadas em 3 a 4% dos pacientes. Assim como com qualquer terapia com insulina, tais reações incluem rubor, dor, coceira, urticária, inchaço, inflamação. A maioria das pequenas reações geralmente é resolvida em poucos dias ou poucas semanas.

Reações alérgicas do tipo imediata são raras. Tais reações à insulina (incluindo insulina glargina) ou aos excipientes podem, por exemplo, ser associadas com reações cutâneas generalizadas, angioedema, broncospasmo, hipotensão e choque, podendo ser de risco à vida.

Outras reações
A administração de insulina pode causar a formação de anticorpos. Em estudos clínicos, os anticorpos que têm reação cruzada com insulina humana e insulina glargina foram observados tanto nos grupos de tratamento com NPH quanto nos grupos com insulina glargina, com incidências similares. Em casos raros, a presença de tais anticorpos pode necessitar ajuste de dose da insulina para corrigir a tendência à hiperglicemia ou hipoglicemia. Raramente, a insulina pode causar retenção de sódio e edema, particularmente após melhora significativa do controle metabólico em associação com a terapia intensificada por insulina.

Foram relatados erros de medicação nos quais outras insulinas, particularmente insulinas de ação curta, foram administradas acidentalmente ao invés de insulina glargina.

SUPERDOSE

Sintomas
A superdose com insulina, relacionada com a ingestão de alimentos, consumo de energia ou ambos, pode levar à hipoglicemia grave e algumas vezes prolongada e apresentar risco de vida.

Tratamento
Episódios leves de hipoglicemia podem geralmente ser tratados com carboidratos por via oral. Os ajustes da dose, padrões de alimentação ou atividade física podem ser necessários. Episódios mais graves culminando em coma, convulsões ou danos neurológicos podem ser tratados com glucagon (intramuscular ou subcutâneo) ou solução de glicose intravenosa concentrada. A ingestão sustentada de carboidrato e observação podem ser necessárias devido à possibilidade de recorrência de hipoglicemia após aparente recuperação clínica.

ARMAZENAGEM
Conservar o produto em sua embalagem original, armazenado em temperatura entre 2 e 8℃ e protegido da luz. **Não congelar** e descartar caso o produto tenha sido congelado. Evitar o contato direto do produto com o compartimento do congelador ou pacotes congelados.

- **Frascos-ampola/ Refis abertos (em uso)**

Não congelar e descartar caso o produto tenha sido congelado.
Os frascos-ampola com 10 mL ou refis de 3 mL, quando refrigerados ou não, devem ser descartados após 28 dias a partir do primeiro uso.
Caso a refrigeração não seja possível, o frasco-ampola de 10 mL ou o refil em uso podem ser mantidos sem refrigeração por até 28 dias, protegidos do calor e luz diretos, em temperatura abaixo de 30ºC. O produto não refrigerado (frasco ampola de 10 mL ou refis de 3 mL), em uso ou não, deve ser descartado após o período de 28 dias. Se o refil estiver em uso na caneta, **não** armazená-lo na geladeira.

Antes de inserir na caneta, manter o refil à temperatura ambiente por 1 a 2 horas.

DIZERES LEGAIS

VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA

MS 1.1300.0285

Farm. Resp.: Antonia A. Oliveira
CRF-SP nº 5854

Fabricado por:
Sanofi-Aventis Deutschland GmbH
Industriepark Höchst
D-65926 – Frankfurt am Main
Alemanha

Importado por:
Sanofi-Aventis Farmacêutica Ltda.
Rua Conde Domingos Papais, 413
CEP 08613-010 – Suzano – SP
CNPJ 02.685.377/0008-23
Indústria Brasileira
® Marca Registrada

IB060510B

Atendimento ao Consumidor: 0800-703-0014
www.sanofi-aventis.com.br

Número do lote, data de fabricação e vencimento: vide embalagem

Referências bibliográficas

A. HAMANN, A randomized clinical trial comparing breakfast, dinner, or bedtime administration of insulin glargine in patients with type 1 diabetes. Diabetes Care,2003 26(6):1738-1744

A. FRITSCHE, et al.Glimepiride combined with morning insulin glargine, bedtime neutral protamine hagedorn insulin, or bedtime insulin glargine in patients with type 2 diabetes. A randomized, controlled trial.Ann Intern Med.,2003.138(12): 952-959

M. C. RIDDLE, et al. The Treat to Target Trial. Randomized addition of glargine or human NPH insulin to oral therapy of type 2 diabetic patients.Diabetes Care,2003.26: 3080-3086,

R.E RATNER. et al.Less hypoglycemia with insulin glargine in intensive insulin therapy for type 1 diabetes. Diabetes Care,200023(5): 639-43

H. YKI-JARVINEN, et al.Less nocturnal hypoglycemia and better post-dinner glucose control with bedtime insulin glargine compared with bedtime NPH insulin during insulin combination therapy in type 2 diabetes. Diabetes Care,2000 23(8) 1130-6,

G. KARACOVSKY-BIELESC, et al. Glycemic control with insulin glargine in patients with type 2 diabetes is safely maintained in long-term exposure. Diabetes, 51(Suppl 2):A293, 2002. (Abstract 1191-P).

J.ROSENSTOCK et al.Basal insulin therapy in type 2 diabetes: 28-week comparison of insulin glargine (HOE 901) and NPH insulin. Diabetes Care2001., 24(4):631-6,

S.A.SCHREIBER, et al.Improved metabolic control with type 1 and type 2 diabetes following the initiation/switching to insulin glargine in clinical practice. Diabetes. 2002.51(Suppl 2):A114,(Abstract: 465-P).